

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N° 415

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bernard GOUDOT

Né à Arinthod (Jura), le 2 février 1908

Ancien Externe des Hôpitaux

Contribution à l'Étude pharmacologique
et clinique

de

l'Acide indol- α -carbonique

Président : M. TIFFENEAU, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bernard GOUDOT

Né à Arinthod (Jura), le 2 février 1908

Ancien Externe des Hôpitaux

Contribution à l'Étude pharmacologique
et clinique

de

l'Acide indol- α -carbonique

Président : M. TIFFENEAU, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933

DOYEN... M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	N...
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	MARION.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale	CUNéo.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 et comparée.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

MM.

RETTNER Histologie.
 ZIMMERN Physique

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
N... ..	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.

MM.	
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LÉVY-SOLAL ..	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale.
GUÉNIOT	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les muti- lés de guerre et les infirmes adultes. Stomatologie. Éducation physique. Radiologie clinique. Puériculture.
FREY	
CHAILLEY-BERT, agrégé.....	
LEDOUX-LEBARD	
WEIL-HALLÉ.....	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

ET

A MA MÈRE

*Témoignage de filiale affection et de
profonde reconnaissance.*

A MES FRÈRES

A MA FIANCÉE

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR TIFFENEAU

Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Pharmacien de l'Hôtel-Dieu

*En hommage de respectueuse gratitude
pour le grand honneur qu'il nous a fait
d'avoir bien voulu présider notre thèse.*

A M. LE PROFESSEUR SOMMELET

Professeur d'Hydrologie et d'Hygiène
à la Faculté de Pharmacie de Paris
Pharmacien de l'Hôpital Cochin

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.
En témoignage de notre gratitude.*

A M. LE DOCTEUR HAZARD

Professeur agrégé de Pharmacologie
à la Faculté de Médecine de Paris
Pharmacien de l'Hôpital Trousseau

Qui nous a guidé dans l'élaboration de cette thèse. Nous sommes heureux de lui témoigner ici notre profonde reconnaissance et nous le remercions vivement pour l'accueil cordial qu'il nous a toujours réservé. Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici, notre profonde et respectueuse gratitude.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

1927. M. LE PROFESSEUR LEJARS (*in memoriam*)

1928. M. LE PROFESSEUR BEZANÇON

1928. M. LE DOCTEUR FÉLIX RAMOND

Externat :

1929. M. LE PROFESSEUR LEJARS (*in memoriam*)

1930. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUY LAROCHE

1931. M. LE DOCTEUR TZANCK

M. LE DOCTEUR HALLÉ

1932. M. LE DOCTEUR FÉLIX RAMOND

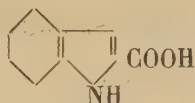
AUX DOCTEURS

BENSAUDE, JACQUELIN, CHENE ET OURY

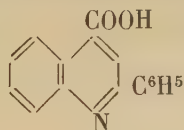
Contribution à l'Étude pharmacologique et clinique de l'Acide indol- α -carbonique

INTRODUCTION

L'acide indol- α -carbonique, qui fait l'objet de cette étude, est un acide en C⁹ (C⁹H⁷O²N) dont la formule de constitution, représentée par le schéma suivant :



rappelle dans ses grandes lignes la formule de constitution de l'atophan (acide 2 phénylcinchoninique).



Il était intéressant de rechercher si l'analogie se poursuivait dans le domaine de la physiologie ; si l'on retrouvait dans l'acide indol- α -carbonique les actions antipyrétique, analgésique et cholérétique développées par l'atophan.

L'étude pharmacologique et clinique devait montrer que l'action antipyrétique est conservée dans la molé-

cule de l'acide indol- α -carbonique. On sait qu'elle est d'ailleurs particulièrement nette dans les molécules qui renferment, greffée sur un noyau benzénique, une fonction amine.

L'action analgésique, si souvent liée à l'action antipyrétique, dans des molécules de ce genre, semble bien être conservée, elle aussi. Les effets antipyrétiques et analgésiques du produit trouvent spécialement leur application dans le traitement de la grippe.

Par ailleurs, l'action cholérétique de l'atophan ne se retrouve à aucun titre dans l'acide indol- α -carbonique.

Par contre, celui-ci exerce une action marquée sur le péristaltisme intestinal.

Nous exposerons successivement :

- I. — Les modes de préparation et les propriétés physico-chimiques de l'acide indol- α -carbonique ;
 - II. — Les résultats obtenus au cours de l'étude expérimentale de ce produit ;
 - III. — Ceux que nous avons pu enregistrer au cours d'observations personnelles sur l'action du produit chez l'homme au cours de la grippe et dans quelques autres affections.
-

CHAPITRE PREMIER

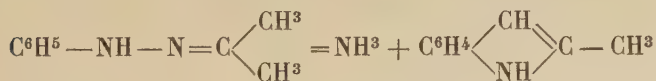
PRÉPARATION ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Préparation.

L'acide indol- α -carbonique peut être préparé par un certain nombre de procédés dont les suivants sont les plus caractéristiques :

1^o PAR OXYDATION DE L' α -MÉTHYLINDOL.

On commence par préparer l' α -méthylindol suivant la méthode d'Em. Fischer (1). Celle-ci consiste à chauffer la phénylhydrazone de l'acétone en présence de certains réactifs comme l'acide chlorhydrique ou le chlorure de zinc ; il y a départ d'ammoniaque et production du composé cyclique cherché



L' α -méthylindol est ensuite oxydé par fusion avec la potasse ; on obtient ainsi le sel de potassium de l'acide

1. *D. ch. G.*, 19, 1563 ; 1886.

indol- α -carbonique. Celui-ci est mis en liberté par un acide, puis purifié par cristallisation dans l'eau bouillante.

2^o A PARTIR DE L'INDOL DU GOUDRON DE HOUILLE (1).

L'indol que l'on peut extraire du goudron de houille est chauffé à 200°, en présence de sodium, dans une atmosphère d'anhydride carbonique. Il y a formation directe du sel de sodium de l'acide indol- α -carbonique :



Propriétés de l'acide indol- α -carbonique.

L'acide indol- α -carbonique se présente sous forme de fines aiguilles fusibles à 203° ; il est peu soluble à chaud dans l'eau ou le benzène, mais se dissout facilement dans l'alcool ou l'éther.

Il donne, par sa fonction acide, *un sel de baryum* peu soluble dans l'eau, et, par sa fonction basique, *un picrate* qui se dépose de sa solution étherée en aiguilles jaune d'or.

1. Weissgerber, *D. ch. G.*, 43, 3520, 1910.

CHAPITRE II

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE

Après avoir établi que l'acide indol- α -carbonique est peu toxique, nous avons étudié son action pharmacodynamique sur :

La température anormalement élevée ;

La pression artérielle et le cœur ;

L'intestin *in situ* et isolé ;

Le débit biliaire.

Avant d'exposer les actions de l'acide indol- α -carbonique sur les divers organes et appareils, il faut remarquer que ces actions ne se sont pas toujours développées avec une régularité absolue. Cependant elles se sont toujours exercées dans le même sens et c'est surtout l'intensité de leurs effets qui a varié suivant les animaux en expérience.

En ce qui concerne l'action antipyrétique, par exemple, celle-ci, très nette chez certains animaux et dans certains cas, est d'autres fois, au contraire, assez peu marquée.

L'action cardiaque et surtout l'action vasculaire sont également assez irrégulières, en ce sens qu'elles se sont montrées plus ou moins intenses.

Toxicité.

L'acide indol- α -carbonique a tout d'abord été administré à divers animaux de laboratoire (lapin, cobaye, chien) dans des conditions qui rappellent celles des applications chez l'homme : administration par la voie buccale, le plus souvent chez des sujets en hyperthermie provoquée.

Les doses utilisées (0 gr. 25 et 0 gr. 50 par kilo) ont été par contre très supérieures à celles que l'on utilise chez l'homme. Cependant, elles n'ont jamais donné lieu à aucun phénomène d'intoxication. Il a fallu arriver à des doses de 0 gr. 75 à 1 gr. par kilo chez le cobaye pour observer la mort.

Les doses, même fortes, administrées en une fois, ne sont donc pas dangereuses. Même par la voie intraveineuse, nous avons pu injecter à des chiens (soumis, il est vrai, à la respiration artificielle) des doses considérables d'acide indol α -carbonique, soit en solution sodique neutralisée, soit sous forme de sel de sodium, sans observer la mort de l'animal.

Nous nous sommes assuré, par ailleurs, que ce produit pouvait être absorbé pendant longtemps sans entraîner aucun inconvénient : 3 cobayes ont reçu tous les jours pendant 15 jours des doses d'acide indol- α -carbonique respectivement égales à 0 gr. 05, 0 gr. 05 et 0 gr. 10 par kilo. Les deux premiers avaient, au bout de 15 jours, légèrement perdu de leur poids initial, mais celui qui avait reçu la dose la plus forte

(0 gr. 10) avait, l'expérience une fois terminée, un poids supérieur à celui qu'il avait avant celle-ci.

Ces divers essais permettent de conclure que l'acide indol- α -carbonique est un corps peu toxique.

Action antithermique.

L'action antithermique de l'acide indol- α -carbonique a été recherchée chez des animaux en hyperthermie provoquée.

Parmi les méthodes que l'on peut utiliser pour élever la température, nous avons choisi la méthode de P. Nicolle (1) à la levure de bière, qui nous a toujours donné toute satisfaction.

100 grammes de levure fraîche sont additionnés de 10 fois leur poids d'eau distillée. Le mélange est mis à la glacière et agité fréquemment. Après 3 ou 4 jours, on filtre sur papier Chardin, puis sur bougie Chamberland. On conserve le filtrat dans des ampoules de 10 à 15 cmc. que l'on soumet à la stérilisation par tyndallisation.

Nous avons pris le lapin et le cobaye comme animaux d'expérience :

I. — CHEZ LE LAPIN.

Lapin n° 1. — Femelle pesant 2 kgr. 770.

A 11 heures, température normale 39°7 ; injection intraveineuse de 15 cmc. de levure de bière.

1. *Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis*, 1925, t. 14, p. 325.

A 13 h. 55, température en plateau à 41°1 ; ingestion d'acide indol- α -carbonique, 0 gr. 25 par kilo.

La température descend progressivement jusqu'à 40°5 à 19 h. 30 et s'y maintient à 21 heures.

Lapin n° 2. — Femelle pesant 1 kgr. 800.

A 10 h. 25, température 39°7 ; injection de levure de bière.

A 14 h. 25, température en plateau, à 41°5 ; ingestion d'acide indol- α -carbonique, 0 gr. 50 par kilo.

La température descend progressivement jusqu'à 40°1, à 17 h. 15, et s'y maintient à 19 h. 30.

Lapin n° 3. — Mâle pesant 2 kgr. 350.

A 10 h. 40, température 39°4 ; injection de levure de bière.

La température monte progressivement jusqu'à 41°4, où elle se maintient en plateau de 13 h. 45 à 14 h. 30.

A 14 h. 30, ingestion d'acide indol- α -carbonique, 0 gr. 50 par kilo.

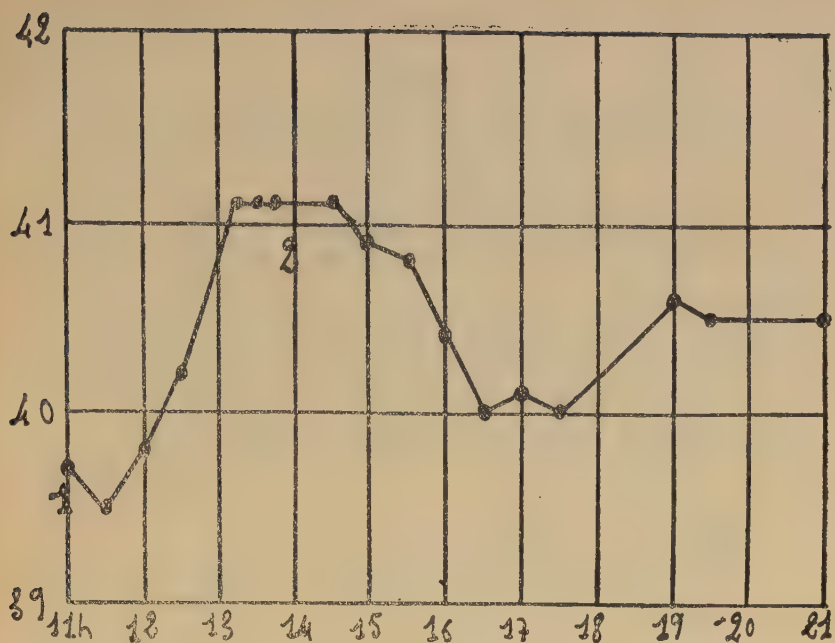
A 16 h. 30, la température descend à 40°9, mais elle remonte jusqu'à 41°3 à 18 heures.

Lapin n° 4. — Femelle pesant 2 kgr. 900.

A 10 h. 45, température 39°4 ; injection de levure de bière.

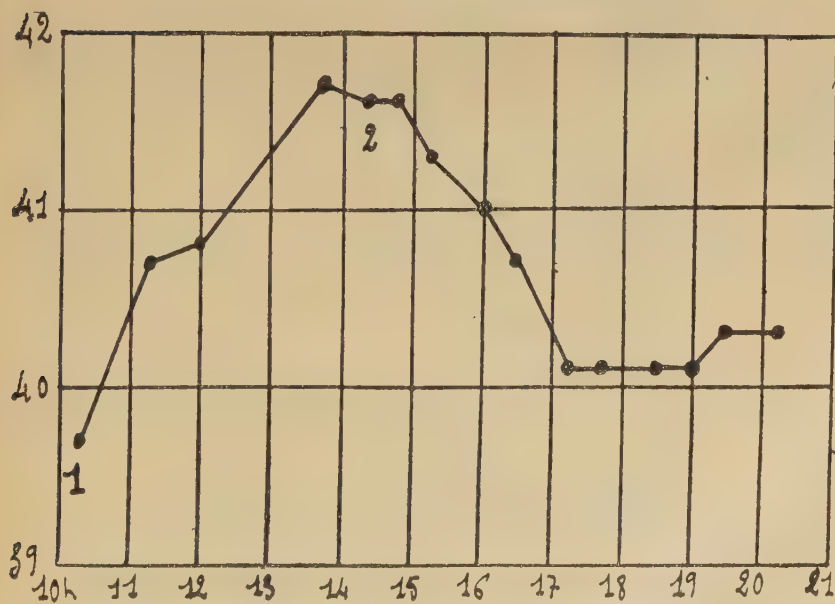
La température monte progressivement jusqu'à 40°6 à 14 heures.

A 14 heures, ingestion d'acide indol- α -carbonique, 0 gr. 50 par kilo, la température ne redescend qu'à 40°3 à 18 heures.



Lapin n° 1

en 1, injection intra-veineuse de 15 cc. de levure de bière
 en 2 ingestion d'acide indol- α -carbonique (0,25 p. k.)



Lapin n° 2

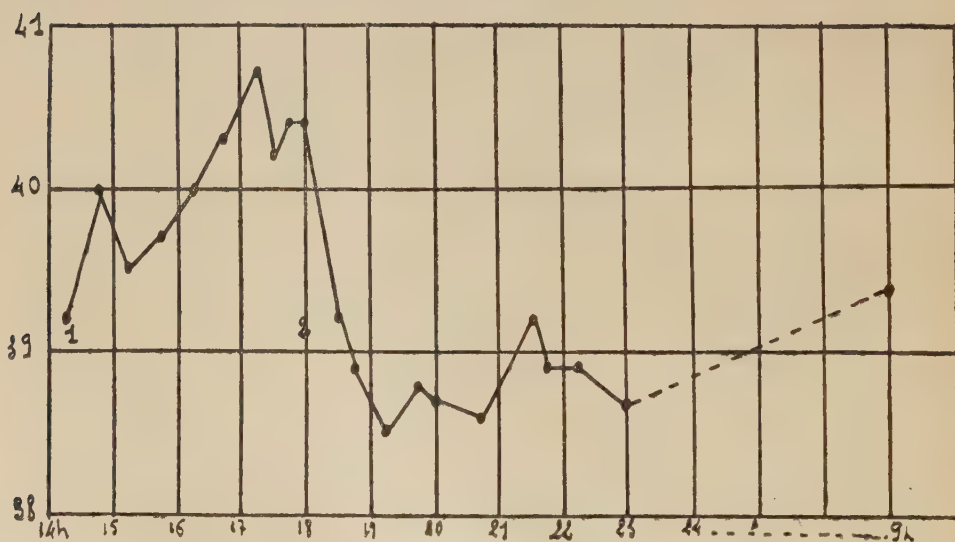
en 1, injection intra-veineuse de 15 cc. de levure de bière
 en 2, ingestion d'acide indol- α -carbonique (0,50 p. k.)

II. — CHEZ LE COBAYE.

En raison des difficultés que présentent les injections intra-veineuses chez cet animal, nous avons employé pour la levure de bière la voie intra-cardiaque. L'action antithermique de l'acide indol- α -carbonique s'est montrée beaucoup plus accentuée que chez le lapin à dose égale. Même à dose inférieure, l'action a été très nette.

Cobaye n° 1. — Mâle pesant 400 grammes.

A 14 h. 15, température 39°3 ; injection intra-cardiaque de levure de bière, 1 cmc. 5.



Cobaye n° 1

en 1, injection intra-cardiaque de 1 cc. 5 de levure de bière
en 2, ingestion d'acide indol- α -carbonique (0,10 p. k.)

A 17 h. 45, température à 40°4 ; on pratique l'ingestion d'acide indol- α -carbonique, 0 gr. 10 par kilo.

La température descend progressivement jusqu'à 38°7 à 23 heures.

Le lendemain à 9 heures la température était revenue à la normale.

Cobaye n° 2. — Mâle pesant 350 grammes.

A 15 heures, température 39°1 ; injection intra-cardiaque de levure de bière 1 cmc. 5.

La température monte jusqu'à 40°5 à 16 h. 45. On pratique alors l'ingestion d'acide indol- α -carbonique, 0 gr. 50 par kilo, soit la même dose que chez le lapin. La température descend progressivement et assez rapidement à 34°8 à 21 h. 45. Le lendemain matin à 9 heures la température était revenue à la normale.

Action sur la pression artérielle et sur le cœur.

L'action de l'acide indol- α -carbonique sur la pression artérielle et sur le cœur se manifeste, nous l'avons déjà fait remarquer, avec assez d'irrégularité : quelquefois cet effet se traduit par une très faible hypertension ; celle-ci est parfois au contraire beaucoup plus marquée. Voilà dans ce cas ce que l'on observe.

I. — PRESSION ARTÉRIELLE.

L'acide indol- α -carbonique injecté par voie intraveineuse à la dose de 0 gr. 05 par kilog (1) à un chien

1. Nous avons injecté soit l'acide indol- α -carbonique dissous dans la soude diluée (en laissant le plus faible excès possible de soude libre), soit l'indol- α -carbonate de sodium.

chloralosé, ayant les vagues intacts, produit une élévation de la pression artérielle (Tracé 2). Puis la courbe redescend progressivement au niveau primitif, sans hypertension de retour. A la deuxième injection, l'action est moins prononcée : la courbe monte à son maximum et redescend plus rapidement que la première fois. A la troisième injection, l'action hypertensive est seulement ébauchée ; enfin à la quatrième injection, il y a parfois légère hypotension

Origine de l'action hypertensive.

On ne peut pas ne pas être frappé par la ressemblance qu'offre l'allure générale de la courbe de la pression artérielle par injection d'acide indol- α -carbonique avec celle que produit l'injection d'adrénaline.

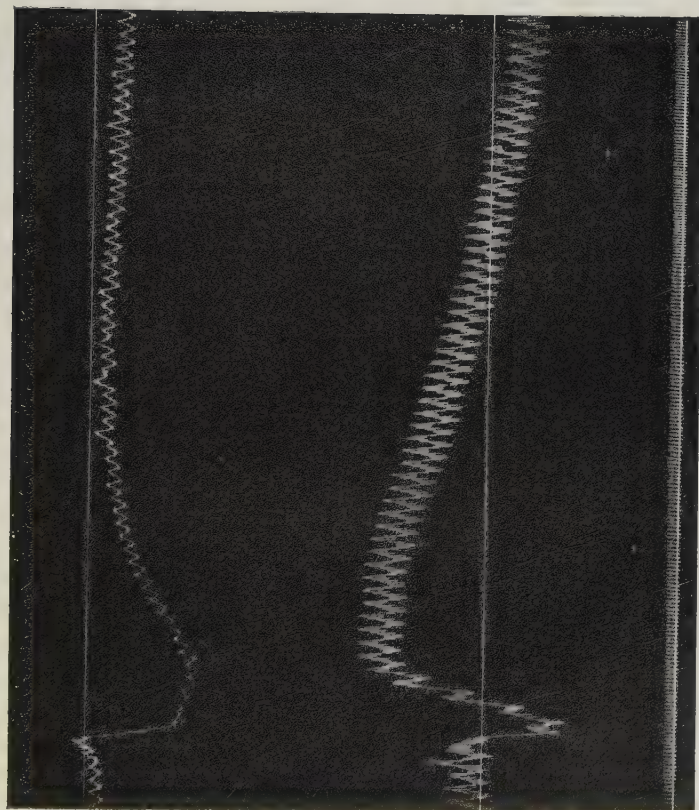
On peut donc se demander si l'acide indol- α -carbonique n'est pas un corps à action adrénalinique ou s'il ne provoque pas tout au moins, comme le fait la nicotine, une décharge d'adrénaline dans l'organisme.

Pour répondre à cette question, nous avons étudié les effets vasculaires :

1^o après yohimbine,

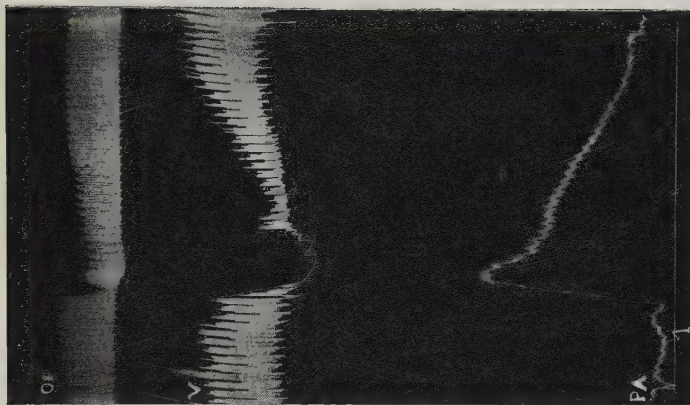
2^o après spartéine.

1^o *Après yohimbine.* — On sait que l'yohimbine inverse les effets hypertenseurs de l'adrénaline : paralysant du sympathique, elle empêche les vasoconstricteurs de répondre à l'excitation de l'adrénaline, et démasque alors ses effets vasodilatateurs qui sont, à



TRACÉ 1

Chien ♀, 5,6. — Vagotomie double, respiration artificielle
 ayant reçu 0,02 s. spartéine p. k. + et 3/10 de mgr. de sulfate d'atropine p. k.
 En haut, tracé oncographique du rein ; en bas, pression carotidienne
 avec repère de pression à 10 c/m Hg
 en X, l'animal reçoit 0,10 p. k. d'acide indol- α -carbonique.



TRACÉ 2

Chien ♂, 11 kgt. — Vagues intacts, respiration
 artificielle.
 Or = oreillette ; V = ventricule ; PA = pression
 carotidienne avec repère à 12 c/m Hg.
 en 1, l'animal reçoit 0 gr. 05 d'acide indol- α -car-
 bonique par kilo.

l'état normal, masqués par l'hypertension : on sait que l'adrénaline donne après yohimbine un effet hypotenseur. Nous avons opéré de même pour l'acide indol- α -carbonique chez le chien soumis d'abord à l'action d'une dose de chlorhydrate de yohimbine (Houdé) (0 gr. 002 par kilog) qui inverse les effets hypertenseurs de l'adrénaline. Dans ce cas, nous avons pu observer que l'acide indol- α -carbonique donnait encore une hypertension passagère.

2° *Après spartéine.* — La spartéine par son action paralysante sur les ganglions para-sympathiques et sympathiques et sur le splanchnique empêche les effets vasculaires des corps qui provoquent dans l'organisme, comme la nicotine, une décharge d'adrénaline (1).

Dans le cas de l'acide indol- α -carbonique, on observe encore après injection de 0 gr. 02 de spartéine par kilog, une action hypertensive (Tracé 1).

L'acide indol- α -carbonique n'est donc pas, tout au moins pas exclusivement, adrénalinique ni adrénalinogène. Une seule hypothèse reste donc possible : celle de l'action directe de l'acide indol- α -carbonique sur les fibres lisses des vaisseaux, comme l'indique la vasoconstriction rénale, contemporaine de l'hypertension.

II. — *Cœur in situ.*

Nous avons opéré sur le cœur de chien *in situ* suivant la technique classique de suspension.

1. R. Hamet, C. R. Ac. Sc. 1929, T. 189, p. 651 et Arch. Int. de Pharmacodynamie et de Thérapie, 1930, T. 38, p. 382.

Chez le chien anesthésié et soumis à la respiration artificielle, on ouvre le thorax sur la ligne médiane et on pose un écarteur. Le péricarde est incisé longitudinalement, et on en suspend les bords libres de chaque côté du thorax, par deux points de suture.

Le cœur est ainsi suspendu dans son péricarde.

On enfonce alors deux crochets, l'un dans l'auricule droite, l'autre dans le ventricule droit. Ces crochets sont reliés au moyen de fils à des tambours manipulateurs eux-mêmes en connexion avec des tambours inscripteurs de Marey. On obtient ainsi l'inscription des contractions auriculaires et ventriculaires.

D'autre part, on fait l'inscription de la pression artérielle prise dans l'artère carotide.

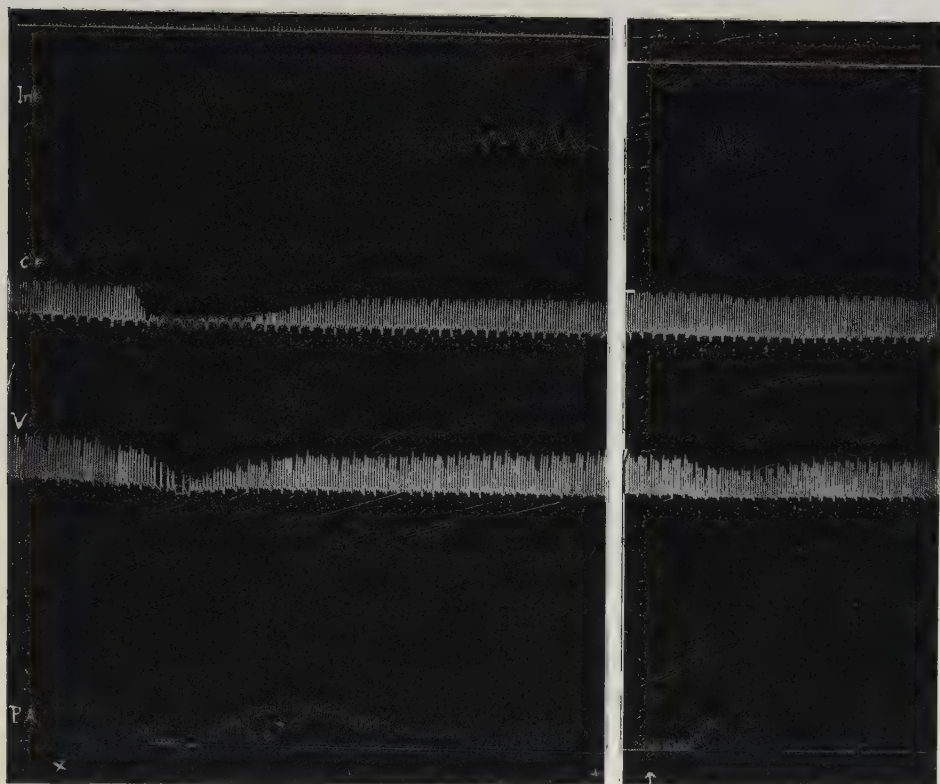
Tout étant ainsi disposé, on procède à l'injection de l'acide indol- α -carbonique en solution sodique.

Au moment de l'hypertension, on observe sur le cœur (Tracé 2) :

1° *Un ralentissement* portant à la fois sur l'oreillette et sur le ventricule, et allant presque jusqu'à l'arrêt temporaire du cœur.

2° *Une diminution de l'amplitude* traduisant un affaiblissement des contractions. Cette diminution porte le plus souvent (Tracés 3 et 4) surtout sur l'oreillette, bien que l'amplitude du ventricule semble très diminuée elle aussi ; mais c'est là sans doute sur le ventricule un effet de la dilatation cardiaque temporaire. Bientôt, le cœur reprend progressivement son rythme et son amplitude normale.

Cette action de ralentissement cardiaque doit faire



TRACÉ 3

Chien ♂, 5 kgr. 800. — Vagues intacts, respiration artificielle.

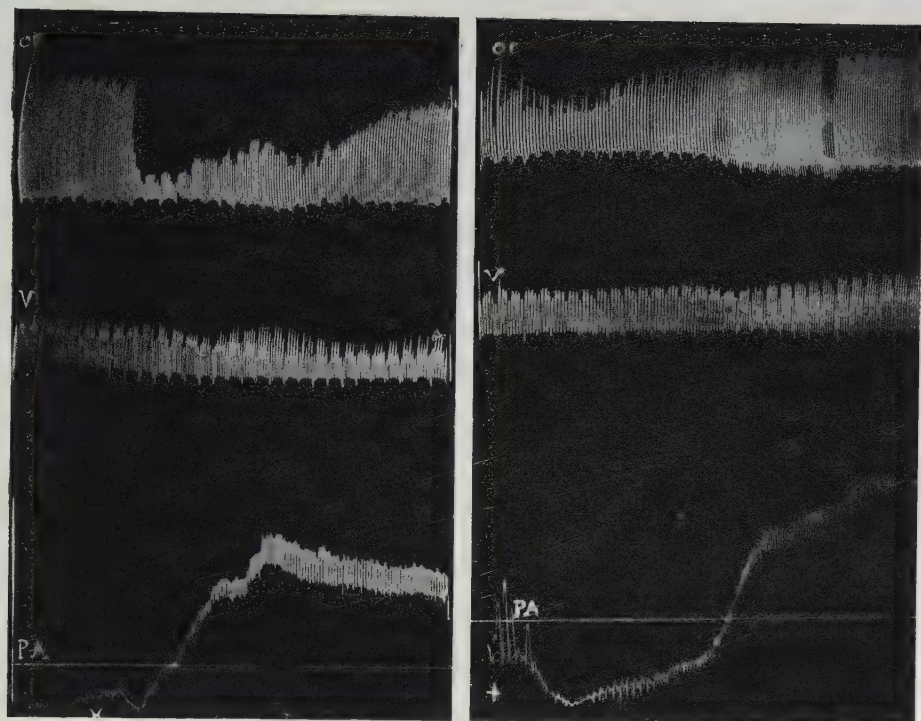
Int = intestin ballon ; Or = oreillette ; V = ventricule

P A = pression carotidienne avec repère à 4 c/m Hg.

en ×, l'animal reçoit 0,05 d'acide indol- α -carbonique par kilo.

en +, — 0,0003 de sulfate d'atropine par kilo.

en †, — 0,05 d'acide indol- α -carbonique par kilo.



TRACÉ 4

Chien ♂, 7 k. 700. — Vagues intacts, respiration artificielle.

Or = oreillette; V = ventricule

PA = pression carotidienne avec repère à 6 c/m Hg.

62, en ×, l'animal reçoit 0,10 d'acide indol- α -carbonique par kilo

en +,

entre ×, et +, 0,02 de sulfate de spartéine par kilo.

penser à une excitation vagale. Pour nous en assurer, nous avons pratiqué une vagotomie double : l'injection d'acide indol- α -carbonique ne provoque alors ni ralentissement, ni diminution de l'amplitude des contractions auriculaires.

Après atropine, paralysant du vague, on n'obtient aucun ralentissement ; une très légère diminution passagère de l'amplitude des contractions ventriculaires se manifeste encore par injection d'acide indol- α -carbonique (Tracé 3).

Enfin nous avons pratiqué une injection de sulfate de spartéine, à la dose de 0 gr. 02 par kilo, qui produit une paralysie partielle du X cardiaque. L'injection d'acide indol- α -carbonique à la dose de 0 gr. 05 par kilo pratiquée ensuite (Tracé 4) provoqua une diminution d'amplitude des contractions de l'oreillette, beaucoup moins marquée ; d'autre part, au ralentissement initial succède une accélération.

Il s'agit donc d'une action certainement vagale centrale, probablement réflexe, provoquée par l'hypertension.

Ainsi qu'on le fait remarquer plus haut, l'action de l'acide indol- α -carbonique sur la pression artérielle est très irrégulière. En outre, elle ne s'observe que pour des doses assez considérables de l'acide indol- α -carbonique, sans rapport avec les doses thérapeutiques.

Sous ces réserves, on peut conclure que l'acide indol- α -carbonique donne une élévation passagère de la pression artérielle. Cette élévation s'accompagne d'un

effet chronotrope négatif et inotrope négatif passager sur le cœur.

Il n'apporte que des modifications permanentes insensibles à la pression artérielle.

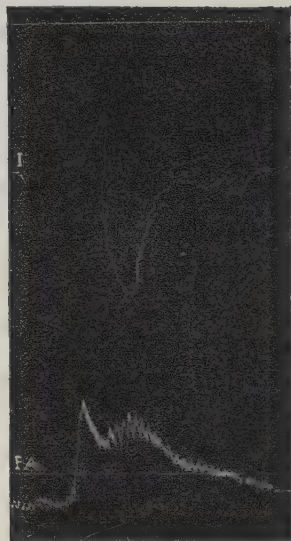
Action sur l'intestin.

I. — INTESTIN IN SITU.

La technique employée est celle du ballon.

Chez le chien anesthésié et soumis à la respiration artificielle, on ouvre l'abdomen sur la ligne médiane. On va chercher le duodénum sur lequel on fait deux incisions distantes de 10 centimètres environ. On introduit alors dans la lumière de l'intestin un petit ballon rempli d'eau, relié au moyen d'un tube en caoutchouc et d'une ampoule de verre à demi remplie d'eau à un tambour inscripteur de Marey. On maintient le ballon dans le duodénum à l'aide de deux pinces ; on remet le duodénum en place, et on referme la paroi.

On injecte alors l'acide indol- α -carbonique sous forme de sel de sodium, par voie intraveineuse, à la dose de 0 gr. 10 par kilo. Sur les différents tracés que nous avons obtenus (Tracés 3 et 5), on constate, après une ascension brusque et assez accentuée de la courbe, une diminution du tonus avec arrêt des contractions péristaltiques ; bientôt on enregistre le relèvement progressif du tonus ; la courbe s'élève alors à un niveau plus élevé qu'avant l'injection et s'y maintient un certain temps. En même temps, on remarque une augmenta-

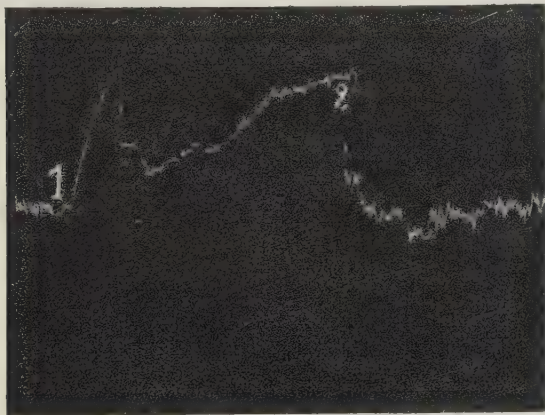


TRACÉ 5

Chien ♀, 4 kgr, 200. — Vagues intacts, respiration naturelle.

Ligne supérieure = intestin ballon.

Ligne inférieure = pression carotidienne avec trait repère à 5 c/m Hg.
en 1, il reçoit 0 gr. 10 d'acide indol- α -carbonique par kilo.



TRACÉ 6

Intestin isolé de cobaye.

en 1, on ajoute 5 cc. de la solution à 10 % d'indol- α -carbonate de Na
en 2, — 1 mmgr. de sulfate d'atropine.

tion de l'amplitude, traduisant une augmentation du péristaltisme.

L'injection d'acide indol- α -carbonique, répétée plusieurs fois, reproduit les mêmes effets, mais leur intensité diminue avec la répétition des injections.

II. — INTESTIN ISOLÉ.

Nous avons utilisé un fragment d'intestin de cobaye qui venait d'être sacrifié. Après addition au liquide de Tyrode de la solution à 10 % du sel de sodium de l'acide indol- α -carbonique, nous avons constaté une augmentation très nette du tonus, avec une augmentation moins marquée du péristaltisme ; la courbe se maintient pendant quelque temps en plateau à un niveau assez élevé (Tracé 6).

Discussion des résultats obtenus.

Par quel mécanisme se produisent ces phénomènes ?

I. — INTESTIN IN SITU.

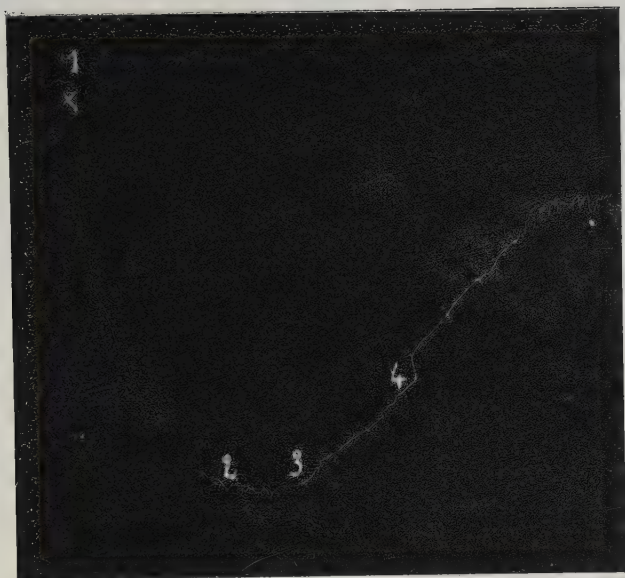
La forme de la courbe que l'on observe après injection d'acide indol- α -carbonique, est en tous points semblable à celle que donne l'injection de nicotine : brusque ascension, puis aplatissement de la courbe et reprise progressive des contractions avec maintien de la courbe au-dessus du niveau où elle était avant l'injection. On sait que l'action de la nicotine est due à une excitation des ganglions parasympathiques

(ascension de la courbe), suivie de paralysie de ces mêmes ganglions, accompagnée d'une décharge d'adrénaline dans l'organisme, due elle-même à l'excitation des ganglions sympathiques (aplatissement de la courbe) et enfin de paralysie des ganglions sympathiques (reprise progressive des contractions).

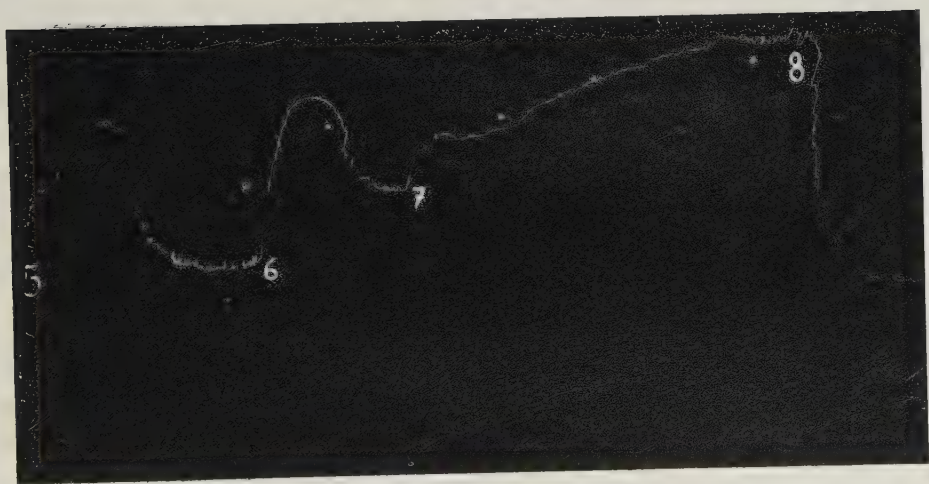
S'agit-il vraiment d'une action nicotinique ? Des travaux récents ont montré que l'action complexe de la nicotine n'est pas due uniquement à la décharge d'adrénaline, puisqu'après surrénalectomie, on obtient encore la courbe décrite, mais que d'autre part, après spartéine, qui paralyse les ganglions, on n'obtient plus rien (1). Sur un chien qui a reçu de la spartéine, l'injection d'acide indol- α -carbonique n'a plus d'effet sur le tonus ni sur le péristaltisme intestinal. Il s'agit donc bien d'une action nicotinique générale, que supprime la spartéine.

Cependant, la phase primitive d'excitation est, dans le cas de la nicotine, d'origine vagale ; ici, malgré la paralysie du parasymphatique par des doses très élevées d'atropine, allant jusqu'à 6 centigrammes pour un chien de 6 kgr. 200, l'injection d'acide indol- α -carbonique a cependant provoqué une ascension de la courbe. Il reste donc une hypothèse à envisager : à côté d'une action nicotinique générale, l'acide indol- α -carbonique a sans doute une action directe sur la fibre musculaire intestinale.

1. R. Hamet, *loc. cit.*



TRACÉ 7



TRACÉ 8 (suite du tracé 7)

Intestin isolé de cobaye

en 1, on ajoute 1 mmgr. de sulfate d'atropine
 en 2, — 1 cc. de la solution à 10 % d'indol- α -carbonate de Na
 en 3-4-5-6-7, on ajoute 1 cc. de la même solution.
 en 8, on ajoute 1 mmgr. de sulfate d'atropine.

II. — INTESTIN ISOLÉ.

Sur l'intestin isolé, on constate seulement une augmentation du tonus donnant un plateau très soutenu ; on est donc en droit de penser qu'il s'agit d'une excitation vagale. Pour le vérifier, nous avons ajouté au liquide de Tyrode, 0 gr. 001 de sulfate d'atropine, au moment où la courbe obtenue à l'aide du sel de sodium de l'acide indol- α -carbonique, était en plateau : nous avons obtenu aussitôt (Tracé 6) un brusque et complet aplatissement de la courbe. Dans d'autres expériences (Tracés 7 et 8), pour faire remonter le tonus, au niveau où il était avant cette addition, il a fallu des doses trois fois plus fortes de la solution du sel de sodium que la première fois, soit 3 cmc. Nous avons répété cette opération une deuxième fois, après une deuxième addition de sulfate d'atropine, et la dose nécessaire de la solution du sel de sodium pour faire remonter la courbe a été de 6 cmc. Il y a donc un antagonisme réciproque entre l'atropine et le sel de sodium de l'acide indol- α -carbonique, et cet antagonisme est à la fois qualitatif et quantitatif : la première fois l'atropine s'est montrée 400 fois plus forte que le sel de sodium ; la deuxième fois, son activité a été 600 fois, mais non 900 fois plus forte.

Sur l'intestin isolé, l'action excito-parasympathique est donc indiscutable.

De toutes ces considérations, nous concluons que l'action de l'acide indol- α -carbonique sur l'intestin est surtout une action excitante mais d'origine très com-

plexe : à côté de l'excitation du vague, il semble exister, d'après les expériences faites sur l'intestin *in situ*, une action propre sur les fibres lisses.

Quoi qu'il en soit, et par quelque mécanisme qu'il agisse, l'acide indol- α -carbonique, augmente le tonus et le péristaltisme intestinal, mais son action se renouvelle de moins en moins avec le nombre des injections.

Action sur le débit biliaire.

Certaines observations cliniques pourraient faire penser que l'acide indol- α -carbonique exerce, à un certain degré une action cholagogue. Nous avons recherché cette action chez l'animal.

Le chien chloralosé subit une laparotomie médiane sous-diaphragmatique suffisamment étendue pour que l'on puisse atteindre le canal cholédoque : celui-ci est ligaturé auprès de son abouchement dans le duodénum. On l'incise assez près de la ligature et l'on introduit dans la lumière un tube de verre effilé que l'on assujettit dans le cholédoque avec une ligature serrée.

Le tube de verre est relié à un tube de caoutchouc suffisamment long pour qu'il puisse pendre librement à l'extérieur du chien.

Après avoir refermé la paroi, on attend que les premières gouttes de bile viennent sourdre à l'extrémité libre du caoutchouc, et on les recueille dans une éprouvette graduée.

On établit d'abord le débit normal de bile pendant

un temps donné : on injecte alors l'acide indol- α -carbonique sous forme de sel de sodium.

On a pu constater alors que l'acide indol- α -carbonique n'exerçait aucune modification sensible du débit biliaire : il n'est donc expérimentalement ni cholérétique ni cholagogue.

Conclusions de l'étude pharmacologique.

Parmi les diverses propriétés pharmacologiques de l'acide indol- α -carbonique que nous avons étudiées, certaines ont un intérêt d'ordre primordial, car importantes du point de vue clinique ; d'autres un intérêt secondaire et purement expérimental.

Dans le premier groupe, se trouvent :

1^o l'absence à peu près complète de toxicité ;

2^o l'action antipyrétique : se traduisant par un abaissement de température chez le lapin et surtout chez le cobaye en hyperthermie provoquée par injection de levure ;

3^o l'action intestinale qui dans l'ensemble est une action excitante avec augmentation temporaire du tonus et du péristaltisme.

Dans le second groupe, se trouve : l'action cardiovasculaire, développée assez irrégulièrement dans le sens d'une hypertension passagère, qui semble bien être la cause principale, sinon exclusive, du ralentissement cardiaque également passager.

CHAPITRE III

ÉTUDE CLINIQUE

Nous venons de voir dans l'étude pharmacologique que les propriétés principales de l'acide indol- α -carbonique étaient de trois ordres :

toxicité pratiquement négligeable ;

action antipyrétique ;

action excitante sur l'intestin.

Or il existe une affection dans laquelle ce produit agit tout spécialement la possibilité d'exercer ses propriétés : c'est la grippe. Dans ce cas, en effet, l'acide indol- α -carbonique peut à lui seul suffire, car il n'y a pas de signes physiques, et c'est avant tout sur les signes généraux et fonctionnels que nous désirons agir.

Nous avons donc donné ce médicament principalement à des malades atteints de grippe :

au début ;

à la période d'état ;

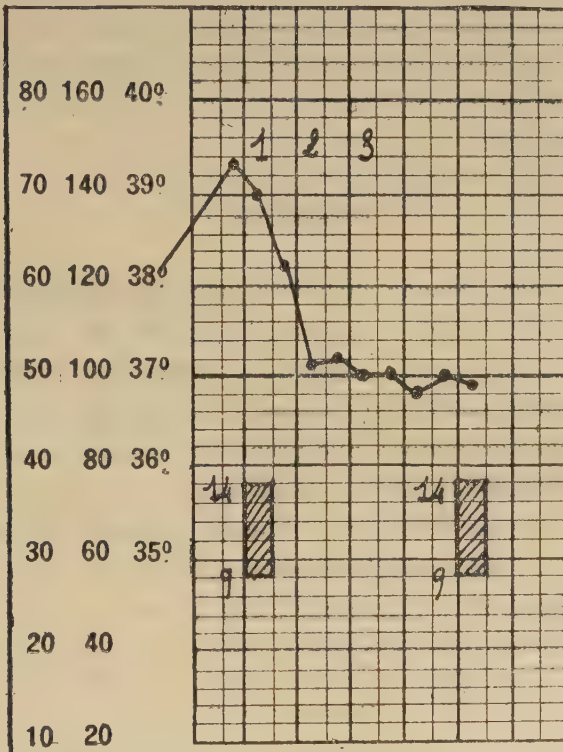
à la convalescence.

Nous l'avons donné encore à des malades présentant des poussées de fièvre inexplicables, pour étudier l'action antithermique.

Nous l'avons donné enfin à des sujets atteints d'une affection quelconque s'accompagnant de fièvre élevée et prolongée et de constipation, pour étudier les effets à la fois sur l'hyperthermie et sur le tonus intestinal.

OBSERVATION 1.

M. Leb... André, 21 ans, étudiant en médecine, ressent dans la soirée une fatigue générale, s'accompagnant



M. Leb..., 21 ans.

en 1, il prend 3 cachets d'acide indol- α -carbonique à 0 gr. 50
 en 2, — 2 — — —
 en 3, — 1 — — —

de courbature dans tout le dos, céphalée violente, et fièvre à 39°3. Il se plaint de brûlure légère à la gorge et toussse un peu. Le lendemain, tous ces symptômes persistent, y compris la fièvre qui se maintient à 39°. A midi, il prend un comprimé de 0 gr. 50 d'acide indol- α -carbonique et un autre le soir au coucher. La température, qui n'était plus qu'à 38°2 le soir, est revenue à la normale le lendemain matin, en même temps que sont disparus tous les symptômes grippaux ; seule la toux persiste quelques jours. La température, prise durant 3 jours, reste normale. La tension artérielle reste à 14-9 durant 5 jours. Le malade déclare qu'habituellement, ses gripes durent au minimum 2 ou 3 jours, alors que celle-ci fut guérie en une journée.

OBSERVATION 2.

Mme Mar... Jeanne, cuisinière, vient nous consulter, parce que, depuis la veille au soir, elle se sent mal à l'aise : sa température prise le matin de l'examen est à 38°2. De plus, elle se plaint d'une céphalée très violente et de douleurs dans les lombes. Elle prend un comprimé de 0 gr. 50 dans la matinée, un au repas du midi, et un à celui du soir. La fièvre tombe le soir même, en même temps que tous les symptômes généraux s'amendent. Pas de rechute. Pas d'asthénie ni d'anorexie consécutives.

OBSERVATION 3.

M. Pér... Jules, 43 ans, est pris brusquement dans l'après-midi de frissons s'accompagnant de vomissements ; le soir, fièvre à 39°3 ; état saburral des voies digestives,

malaise général, céphalée très violente. Au coucher, il prend 2 cachets de 0 gr. 50 d'acide indol- α carbonique. Le lendemain matin, la température est à 37°8 ; les signes généraux, en particulier la céphalée, ont disparu ; le malade absorbe encore un cachet le matin et un à midi ; le soir, la température est à 37°3. Pas de rechute.

OBSERVATION 4.

Mme Bes... Renée, 54 ans, concierge, est prise brusquement d'épistaxis, se répétant dans l'après-midi. En même temps, céphalée, courbature, rachialgie, anorexie, température à 38°4. A l'examen, rien du côté pulmonaire ; signes d'éthylisme certain : gros foie, tremblement des extrémités, douleur à la pression des masses musculaires des mollets. Elle prend un cachet d'acide indol- α -carbonique le soir, et 4 autres dans la journée du lendemain ; le soir de ce jour, température normale ; les signes subjectifs ont disparu ; mais la malade a présenté 2 selles diarrhéiques dans la nuit. Durant les 2 jours qui suivent, 2 cachets par jour ; pas d'asthénie ni d'anorexie ; pas de récédive.

OBSERVATION 5.

M. Dan... Henri, 22 ans, étudiant en médecine, se plaint depuis 36 heures environ de coryza, s'accompagnant de larmoiement et de dysphagie. La température est élevée : 39°3 ; céphalée marquée, malaise général ; quelques vésicules d'herpès apparaissent autour de la bouche. A ce moment, nous lui faisons prendre 2 cachets de 0 gr. 50 d'acide indol- α -carbonique. Le lendemain matin, la fièvre

est tombée à 38°; les signes subjectifs sont très atténués, en particulier la céphalée. Il prend encore 3 cachets dans la journée, et le soir tous les signes ont disparu. Nous lui conseillons de prendre encore 2 cachets par jour pendant les 2 jours suivants, durant lesquels il n'observe pas l'asthénie ni l'anorexie si fréquentes durant les convalescences de grippe. Pas de récurrence.

OBSERVATION 6.

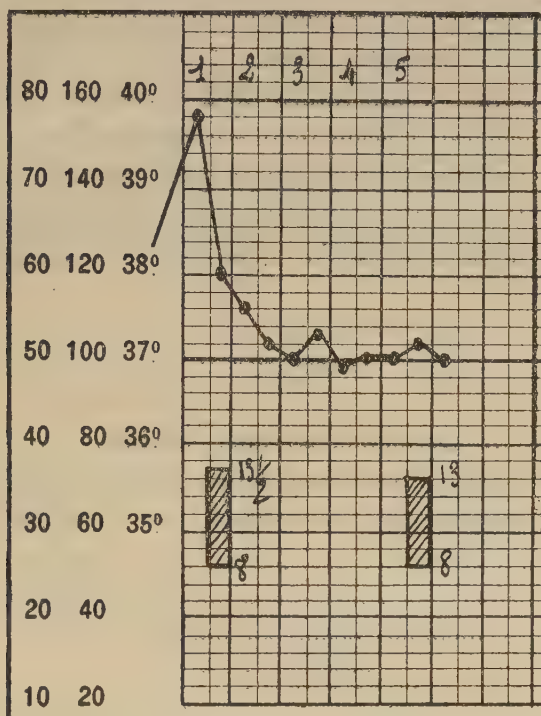
Mlle Rou... Marguerite, 17 ans, bonnetière, vient consulter à Saint-Antoine, pour température à 39°2, herpès, céphalée, courbature générale; le pouls bat à 95°, donc légère bradycardie. De plus, elle tousse légèrement, et présente un certain degré de photophobie, l'ensemble des phénomènes remontant à 2 jours.

Elle prend un cachet de 0 gr. 50 d'acide indol- α -carbo-nique dans la matinée, un au repas de midi et un le soir; la température est alors à 38°8; les signes généraux sont légèrement atténués. La fièvre tombe seulement en 2 jours, mais les signes généraux sont disparus dès le deuxième jour. La malade prit 3 cachets pendant 3 jours, puis 2 pendant les 3 jours suivants. Pas d'asthénie ni d'anorexie pendant la convalescence. Pas de récurrence.

OBSERVATION 7.

M. Gar... Pierre, 30 ans, infirmier, vient nous consulter pour une angine érythémateuse, s'accompagnant de fièvre à 39°8, céphalée, rachialgie, asthénie, anorexie, état saburral des voies digestives. Il prend dans la journée 3 cachets

d'acide indol- α -carbonique ; le soir même, la fièvre est tombée à 38°, les signes généraux sont très atténués ; la douleur angineuse persiste. Le lendemain les signes généraux ont disparu ; la température est à 37°6.



M. Gar..., 30 ans

en 1, il prend 3 cachets d'acide- α -carbonique à 0 gr. 50
 en 2, — 3 — — —
 en 3, — 2 — — —
 en 4, — 2 — — —
 en 5, — 2 — — —

L'angine est guérie en 3 jours. L'acide indol- α -carbonique est continué pendant 3 jours ; on ne note pas d'asthénie ni d'anorexie ; pas de rechute. La pression artérielle qui était à 13 1/2-8 le premier jour, est à 13-8 cinq jours après.

OBSERVATION 8.

M. Lag... Jacques, 38 ans, employé de bureau, vient nous consulter pour une angine érythémateuse très accusée, avec rhino-pharyngite intense, fusées purulentes dans l'arrière-gorge. Température 40°2, céphalée, rachialgie, malaise général. L'acide indol- α -carbonique est pris à la dose de 3 cachets de 0 gr. 50 par jour; les signes subjectifs ont disparu dès le deuxième jour ainsi que la fièvre qui tomba en 3 jours, de même que les phénomènes angineux.

OBSERVATION 9.

Mlle Ble... Germaine, 28 ans, modiste, est soignée dans une salle de bacillaires depuis 2 mois; elle présente à la radiographie une dissémination des lésions dans tout le champ pulmonaire droit, avec une spéléonque de la taille d'une pièce de 1 franc au sommet de ce poumon; de l'autre côté, quelques taches au sommet. La température est aux environs de 38°8 le soir et de 37°5 le matin. On lui donne 3 comprimés par jour d'acide indol α -carbonique, mais dès le deuxième jour survient une diarrhée marquée (4-5 selles liquides dans la journée); la courbe de température ne subit aucun changement; les sueurs ne sont pas influencées; on arrête le médicament.

OBSERVATION 10.

Mme Ric... Madeleine, 31 ans, vendeuse, est soignée dans le service depuis 14 jours pour fièvre typhoïde

(hémo-culture et séro-diagnostic positifs). La température oscille entre 39°7 le matin et 40°6 le soir. Nous lui faisons prendre 3 cachets d'acide indol- α -carbonique pendant 3 jours. Aucune influence.

OBSERVATION 11.

M. Mei... Paul, 44 ans, négociant, vient à la consultation de médecine générale de l'Hôpital Saint-Antoine, parce que la veille, se sentant fébrile, il constata que sa température était à 39°8. Le matin de la consultation elle est à 39°6; le malade présente quelques vésicules d'herpès autour des lèvres; l'interrogatoire ne révèle absolument rien, l'examen physique est négatif. Le malade prend dans la journée 3 comprimés d'acide indol- α -carbonique à 0 gr.50; le soir, la fièvre est tombée à 37°5; le lendemain matin, la température est à 36°9.

OBSERVATION 12.

M. Bap... Jean, 37 ans, est soigné dans le service depuis de longs mois pour un rétrécissement mitral parvenu à la phase de décompensation. En 2 fois, à 15 jours d'intervalle, le malade a fait de légères poussées fébriles à 38°, 38°2 pendant 3-4 jours. Mais la poussée actuelle durant depuis 8 jours, on soulève l'hypothèse d'endocardite maligne; cependant l'état général reste bon, l'hémoculture est négative; on lui donne alors 3 cachets de 0 gr.50 d'acide indol- α -carbonique par jour; en 2 jours, la température revient à la normale.

OBSERVATION 13.

Mlle Mar..., 26 ans, entre à l'Hôpital Saint-Antoine avec des signes de bronchite : toux quinteuse avec expectoration légère, rhino-pharyngite intense, s'accompagnant de céphalée, courbature, anorexie ; la température est à 38°6 le soir depuis 2 jours ; l'examen révèle des râles diffus de bronchite, sans localisation en foyer. La malade est mise à l'acide indol- α -carbonique (3 comprimés par jour). Les jours suivants les signes de bronchite persistent, mais les signes subjectifs sont très atténués : la céphalée et la courbature ont cédé au bout de 3 jours, la fièvre est restée aux environs de 37°5 à partir du cinquième jour. D'autre part, la malade n'a pas présenté de constipation durant toute sa maladie ; au décours de l'affection, elle continue à prendre 2 comprimés d'acide indol- α -carbonique par jour et ne ressent que très peu l'asthénie habituelle dans ces cas.

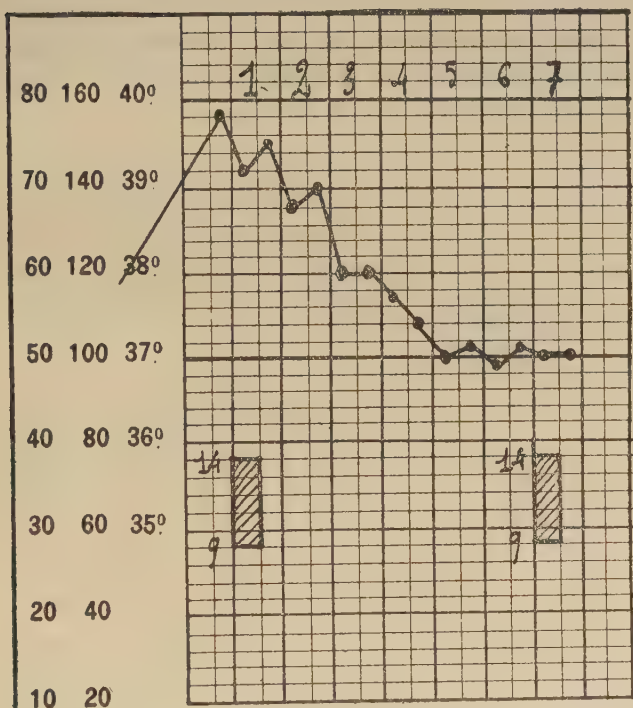
OBSERVATION 14.

M. Eli..., 39 ans, vient nous consulter parce que depuis 3 jours il présente des quintes de toux très pénibles avec expectoration abondante muco-purulente ; d'autre part il se plaint de céphalée, rachialgie et inappétence ; sa température est à 39°2 et à l'auscultation on constate, à côté de râles diffus de bronchite, un foyer de congestion à la base gauche. Le malade est mis à l'acide indol- α -carbonique (3 comprimés par jour). Durant 4 jours la température se maintient en plateau aux environs de 39°, puis descend progressivement à 37°2 en 3 jours. De même les

signes physiques s'amendent puis disparaissent dans le même laps de temps. Quant aux signes généraux, en particulier la céphalée et la courbature, ils étaient disparus au bout de 3 jours. Durant toute la maladie, le malade ne présentait pas de constipation et sa tension qui était à 14-9 le jour où il vint consulter, était toujours au même chiffre 10 jours après.

OBSERVATION 13.

M. Hig..., 24 ans, est pris brusquement à 5 heures de



M. Hig..., 24 ans

en 1, 2, 3, 4, il prend 3 cachets d'acide indol- α -carbonique à 0 gr. 50
 en 5, 6, 7, il prend 2 cachets — 0 gr. 50

l'après-midi de point de côté à gauche s'accompagnant de frissons répétés. En réalité l'interrogatoire révèle qu'il tousse depuis plusieurs jours. Sa température est à 39°8. L'auscultation révèle la présence d'un gros foyer de congestion à la base gauche. Il se plaint d'une céphalée très marquée et de courbature généralisée. On le met alors à l'acide indol- α -carbonique (3 comprimés de 0 gr. 50 par jour). La congestion pulmonaire suit son évolution normale au point de vue des signes locaux, mais la température descend plus rapidement qu'il n'est de coutume (le 4^e jour elle est à 37°7) et les signes subjectifs, céphalée, courbature, sont très atténués à partir du troisième jour. Il n'y eut pas de constipation durant la maladie, pas d'hypotension, ni d'asthénie, ni d'anorexie durant la convalescence.

Indol- α -carbonate de quinine.

Nous avons pensé qu'en ajoutant les effets antipyrétiques de la quinine à ceux de l'acide indol- α -carbonique, nous obtiendrions un produit d'une activité beaucoup plus grande et plus régulière aussi de ce point de vue.

Mais, d'autre part, l'acide indol- α -carbonique, ayant, au moins expérimentalement et à dose forte, une action hypertensive, et la quinine une action hypotensive, nous nous sommes demandé, si, pour les malades fébriles, présentant une tension artérielle trop élevée, l'indol- α -carbonate de quinine ne devait pas être préféré à l'acide indol- α -carbonique pur qui risquerait de provoquer une augmentation de la tension.

Nous avons employé des cachets de 0 gr. 50 d'une combinaison contenant 0 gr. 30 de quinine et 0 gr. 20 d'acide indol- α -carbonique.

OBSERVATION 1.

M. Lea..., 56 ans, boulanger, est soigné à l'Hôpital Saint-Antoine pour bronchite chronique accompagnée d'hypertension (22-12). L'auscultation du cœur révèle un clangor du second bruit. C'est un malade obèse, présentant une

dyspnée continue, avec crises plus accentuées nécessitant une saignée toutes les 3 semaines. Le 10 janvier, sa température qui jusqu'alors oscillait autour de 37°8 est à 39°5 ; le malade se plaint de céphalée, de rachialgie. L'auscultation pulmonaire et cardiaque ne révèle rien d'anormal. On lui donne le soir même un comprimé d'indol- α -carbonate de quinine. Le lendemain, la température est à 38°; il prend 3 comprimés dans la journée; le 11 au soir, la céphalée a disparu ; la température est toujours à 38°. Le 12, au matin, il a 37°5, ce qui, chez ce malade, est une température normale. La tension artérielle est restée à 22-12.

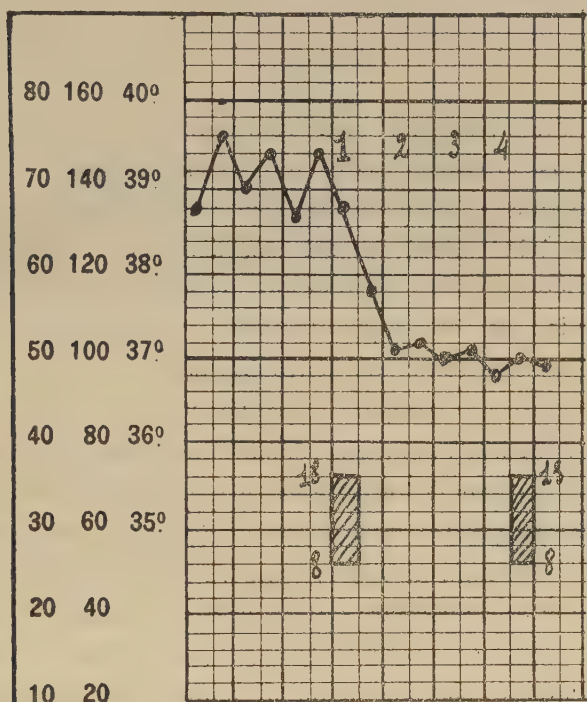
OBSERVATION 2.

M. Cha..., 49 ans, terrassier, vient à la consultation le 16 janvier, parce que depuis la veille il souffre de la tête, est courbaturé et a perdu l'appétit. Il n'a pas pris sa température. A l'examen, nous constatons que son pouls bat à 108 à la minute. Sa température est à 39°. L'auscultation du cœur et des poumons ne révèle rien d'anormal. La tension est à 19-11. Devant cette dernière constatation, nous ordonnons au malade 3 comprimés par jour d'indol- α carbonate de quinine. Le soir la température est à 37°9. La céphalée et la courbature ont presque disparu. Le lendemain tout est revenu à la normale. Néanmoins, nous faisons prendre encore 2 comprimés pendant les 2 jours suivants, pour éviter une rechute.

OBSERVATION 3.

Mlle Ste .. Adèle, 23 ans, modiste, entre dans le service parce que depuis 3 jours, elle a une céphalée vio-

lente accompagnée de courbature, rachialgie, asthénie, anorexie ; la température oscille autour de 39° . Le matin du jour de la consultation, elle est à $38^{\circ}8$. La tension artérielle est à 13-8. Nous prescrivons alors à la malade



Mlle Ste. ., 23 ans

en 1, elle prend 3 cachets d'indol- α -carbonate de quinine à 0 gr. 50
 en 2, — 2 cachets d'acide indol- α -carbonique à 0 gr. 50
 en 3, — 2 — — — — —
 en 4, — 2 — — — — —

3 cachets de 0 gr. 50 d'indol- α -carbonate de quinine par jour, 1 avant chacun des 3 repas. Le soir la température est descendue à $37^{\circ}8$. La céphalée et la courbature ont disparu. Le lendemain matin, température normale, $37^{\circ}1$. Les signes généraux font complètement défaut. La ma-

lade prend alors 2 cachets d'acide indol- α -carbonique pur pendant 3 jours et ne ressent pas l'anorexie ni l'asthénie si fréquentes pendant la convalescence. La tension artérielle reste à 13-8. Pas de rechute.

OBSERVATION 4.

M. Pel... Pierre, 28 ans, représentant de commerce, entre dans le service, parce que depuis 2 jours il a une fièvre oscillant autour de 38°3, il est courbaturé, a une céphalée très violente et est complètement anorexique. La température est à 39°2 le jour de son entrée. De plus le malade présente depuis la veille quelques vésicules d'herpès sur la lèvre supérieure. Le pouls est légèrement dissocié d'avec la température : il bat en effet à 96. Le malade est mis à l'indol- α -carbonate de quinine, 3 cachets par jour. Le soir la température est descendue à 38° en même temps que les signes subjectifs se sont très amendés. Le lendemain matin, la température est à 37°1 ; la céphalée et la courbature ont disparu. Le malade prend 2 cachets d'acide indol- α -carbonique pur pendant 2 jours et ne présente pas d'asthénie ni d'anorexie. La tension artérielle qui était à 14-9 le jour de l'entrée se maintient au même chiffre 2 jours après la chute de température. Pas de récive.

OBSERVATION 5.

Mme Ver... Hélène, 47 ans, concierge, entre dans le service parce que la veille au matin, elle a été prise de frissons répétés suivis de 2 vomissements bilieux. Sa

température était alors à 39°1 ; elle se plaignait d'une céphalée très marquée, de rachialgie et de mauvaise haleine ; sa langue était très blanche ; le soir la fièvre est à 39°5. A son entrée elle est à 39°4. L'auscultation pulmonaire est complètement négative, la malade a de plus une anorexie complète. La tension artérielle est à 15-8. Nous lui faisons prendre 3 cachets d'indol- α -carbonate de quinine : le soir, 38,4. Le lendemain matin la température est à 37°2 ; les signes subjectifs sont très amendés. Pendant 3 jours la malade prend 2 cachets d'acide indol- α -carbonique pur, elle ne présente pas d'asthénie, d'anorexie ni d'hypotension. Pas de rechute.

OBSERVATION 6.

M. Hil... Henri, 39 ans, débardeur, entre dans le service pour céphalée, malaise général, allant jusqu'à la prostration, et fièvre à 40°1, l'ensemble de ces phénomènes ayant débuté l'avant-veille au soir. De plus, il présente quelques vésicules d'herpès sur la lèvre supérieure. La tension artérielle est à 14-9. Le malade est mis à l'indol- α -carbonate de quinine, 3 cachets par jour. En 2 jours, tout est revenu à la normale.

La température est à 37° le soir du 2^e jour. Pendant 2 jours le malade prend 2 cachets d'acide indol- α -carbonique pur et ne présente pas d'asthénie, d'anorexie, ni d'hypotension, si fréquentes dans ces cas. Pas de rechute.

Conclusions de l'étude clinique.

De l'exposé de ces observations, il semble qu'on puisse conclure que l'acide indol- α -carbonique est un médicament spécifique de la grippe.

Une grippe typique traitée dans les 24 premières heures par l'acide indol- α -carbonique est en effet jugulée très rapidement : fièvre et signes subjectifs disparaissent dès le 2^e jour. Dans les cas où la grippe s'accompagnait d'angine (obs. 7 et 8), ou de signes pulmonaire (obs. 9, 10 et 11), seuls les signes généraux furent amendés. L'acide indol- α -carbonique n'eut, ainsi que l'on pouvait s'y attendre, aucun effet sur les phénomènes angineux ou pulmonaires.

Par contre, dans une grippe prise après 48 heures, l'acide indol- α -carbonique ne semble plus avoir d'effet immédiat.

D'autre part, nous avons remarqué qu'aucune des gripes traitées par l'acide indol- α -carbonique ne se compliqua.

Enfin, pendant la convalescence, les malades ayant continué à prendre de l'acide indol- α -carbonique, n'ont pas ressenti l'asthénie et l'anorexie habituelles après la grippe. Chez les malades chez lesquels nous avons pris la tension artérielle, aucun ne présenta d'hypotension durant la convalescence.

Nous avons noté dans l'étude pharmacologique que ce produit employé à grosses doses augmentait le tonus intestinal. Ce fait a été vérifié plusieurs fois,

dans les cas où nous avons donné 2 grammes ou 2 gr. 50 par jour ; ces malades ont en effet présenté de la diarrhée. Chez une tuberculeuse, 3 cachets par jour suffirent à provoquer une diarrhée assez importante, sans avoir aucun effet sur la température. Enfin, à dose normale, l'acide indol- α -carbonique semble avoir un effet régulateur sur le tonus intestinal : les fébricitants, confinés au lit et traités avec ce produit, ne présentent pas de constipation.

Alors que l'acide indol- α -carbonique pur semble être un médicament abortif de la grippe, l'indol- α -carbonate de quinine en est un curatif, lorsque l'affection est bien déclarée.

Ainsi que le montre l'exposé des observations, il est préférable dans la convalescence de revenir à l'acide indol- α -carbonique pur, qui agit là surtout comme « euphorisant ».

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

L'acide indol- α -carbonique est un composé synthétique répondant à la formule $C^9H^7O^2N$; il se présente sous forme de fines aiguilles fusibles à 203° peu solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool et dans l'éther. Son action antipyrétique, bien que nette, se manifeste avec une certaine irrégularité chez le lapin. Elle se montre beaucoup plus constante chez le cobaye. Enfin elle se manifeste d'une façon régulière et assez forte chez l'homme notamment dans les pyrexies grippales. Bien que l'acide indol- α -carbonique se montre actif aussi dans quelques pyrexies d'origine inexpliquée, il paraît être un médicament spécifique de la grippe. Son action peut être renforcée par sa combinaison avec la quinine.

Cet acide exerce sur l'intestin une action complexe que l'on peut considérer dans son ensemble comme excitante et qui l'est en effet chez l'homme.

Du point de vue des applications thérapeutiques, l'acide- α -carbonique trouve son indication majeure dans le traitement de la grippe, dans les 24 premières heures.

On peut aussi l'employer dans un grand nombre

d'affections pulmonaires s'accompagnant de signes subjectifs (céphalée, malaise général) plus ou moins marqués ; ces signes sont généralement amendés par ce médicament qui, par ailleurs, reste sans aucun effet sur les signes locaux. L'acide indol- α -carbonique agit de même comme « euphorisant » dans les convalescences des affections aiguës.

Enfin il a son indication dans beaucoup de fièvres inexplicables (observations 11 et 12) dans lesquelles il a une action antithermique très nette.

L'acide indol- α -carbonique se prescrit à la dose de 0 gr. 50 à 1 gr. 50 par jour, par fractions de 0 gr. 50 ; il est préférable de ne pas dépasser 2 gr.

Quant à son sel de quinine, l'indol- α -carbonate de quinine, il s'administre à la dose de 1 à 2 gr. par jour par fractions de 0 gr. 50.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu : le Président de thèse,
TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

